

**(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)**

**(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle**  
Bureau international



**(43) Date de la publication internationale**  
27 juin 2002 (27.06.2002)

PCT

**(10) Numéro de publication internationale**  
WO 02/50079 A1

**(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :**  
C07D 487/04 // (C07D 487/04, 251:00, 231:00)

**(21) Numéro de la demande internationale :**  
PCT/FR01/04048

**(22) Date de dépôt international :**  
19 décembre 2001 (19.12.2001)

**(25) Langue de dépôt :** français

**(26) Langue de publication :** français

**(30) Données relatives à la priorité :**  
00/16632 20 décembre 2000 (20.12.2000) FR  
01/13636 23 octobre 2001 (23.10.2001) FR

**(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :** SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) [FR/FR]; 42, Rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).

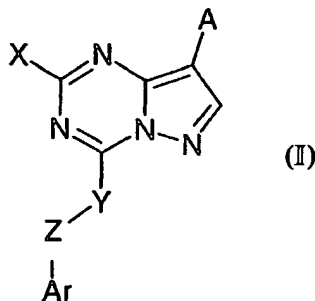
**(72) Inventeurs; et**

**(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :** PREVOST, Grégoire [FR/FR]; 12, avenue de la Providence, F-92160 Antony (FR). LONCHAMPT, Marie-Odile [FR/FR]; 30, rue Henri Crette, F-94550 Chevilly-Larue (FR). KIM, Sun [US/US]; 168 High Rock Street, Needham, MA 02492 (US). MORGAN, Barry [US/US]; 237 Prospect Street, Franklin, MA 02038 (US). ULIBARRI, Gérard [FR/CA]; 8172-1424 Caledon Stn. T, Ottawa, ON K1G 3H7 (CA). THURIEAU, Christophe [FR/FR]; 10, bld Emile Augier, F-75116 Paris (FR).

[Suite sur la page suivante]

**(54) Title:** CYCLIN-DEPENDENT KINASE (CDK) AND GLYCOLINE SYNTHASE KINASE-3 (GSK-3) INHIBITORS

**(54) Titre :** INHIBITEURS DE KINASES DÉPENDANTES DES CYCLINES (CDK) ET DE LA GLYCOGÈNE SYNTHASE KINASE-3 (GSK-3)



**(57) Abstract:** The invention concerns novel cyclin-dependent kinase (CDK) and glycoline synthase kinase-3 (GSK-3) inhibitors, corresponding to general formula (I), wherein: A represents a hydrogen atom, a halogen atom, a formyl, cyano, nitro, guanidinoaminomethylenyl, (1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidenemethyl, alkylcarbonyl, aralkylcarbonyl or heteroaralkylcarbonyl radical, or a  $-L-NR^1R^2$  radical wherein L represents an alkylene radical and  $R^1$  and  $R^2$  are selected independently among a hydrogen atom and an alkyl radical or  $R^1$  and  $R^2$  together with the nitrogen bearing them form a heterocycle with 5 to 7 members optionally substituted; X represents a hydrogen atom, an alkylthio, aralkylthio, alkylthioxo or aralkylthioxo radical, or a  $NR^4R^3$  radical wherein  $R^4$  represents an alkyl radical, a hydroxyalkyl radical, a cycloalkyl radical optionally substituted, an aralkyl radical whereof the aryl radical is optionally substituted, or  $R^4$  represents a heteroaryl or heteroarylalkyl radical, the heteroaryl radical of the heteroaryl or heteroarylalkyl radicals being optionally substituted; Y represents NH or an oxygen atom; Z represents a bond or an alkyl or alkylthioalkyl radical; and Ar represents a carbocyclic aryl radical optionally substituted, a heterocyclic aryl radical optionally substituted or a pyridiniumolate radical; or are pharmaceutically acceptable salts of said compounds.

represents a bond or an alkyl or alkylthioalkyl radical; and Ar represents a carbocyclic aryl radical optionally substituted, a heterocyclic aryl radical optionally substituted or a pyridiniumolate radical; or are pharmaceutically acceptable salts of said compounds.

**(57) Abrégé :** L'invention concerne de nouveaux inhibiteurs de kinases dépendantes des cyclines (CDK) et de la glycogène synthase kinase-3 (GSK-3), lesquels répondent à la formule générale (I), dans laquelle A représente un atome d'hydrogène, un atome halogène, un radical formyle, cyano, nitro, guanidinoaminométhylène, (1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidène méthyle, alkylcarbonyl, aralkylcarbonyl ou hétéroaralkylcarbonyl, ou encore un radical  $-L-NR^1R^2$  dans lequel L représente un radical alkylène et  $R^1$  et  $R^2$  sont choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ou  $R^1$  et  $R^2$  pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons éventuellement substitué; X représente un atome d'hydrogène, un radical alkylthio, aralkylthio, alkylthioxo ou aralkylthioxo, ou encore un radical  $NR^4R^3$  dans lequel  $R^4$  représente un radical alkyle, un radical hydroxyalkyle, un radical cycloalkyle éventuellement substitué, un radical aralkyle dont le radical aryle est éventuellement substitué, ou encore  $R^4$  représente un radical hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, le radical hétéroaryle des radicaux hétéroaryle ou hétéroarylalkyle étant éventuellement substitué; Y représente NH ou un atome d'oxygène; Z représente une liaison ou un radical alkyle ou alkylthioalkyle; et Ar représente un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué, un radical aryle hétérocyclique éventuellement substitué ou un radical pyridiniumolate; ou sont des sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés.



(74) Mandataire : BOURGOUIN, André; Beaufour Ipsen - S.C.R.A.S., Direction de la Propriété Industrielle, 24, rue Erlanger, F-75781 Paris Cedex 16 (FR).

européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

**Publiée :**

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

**Inhibiteurs de kinases dépendantes des cyclines (CDK)**  
**et de la glycogène synthase kinase-3 (GSK-3)**

La présente invention a pour objet de nouveaux inhibiteurs de kinases dépendantes des cyclines, et en particulier de la cycline B1/cdc2, et de la glycogène synthase kinase-3 (GSK-3).

5 Le contrôle de la transition entre les différentes phases du cycle cellulaire de la mitose ou de la méiose est assurée par un ensemble de protéines dont les activités enzymatiques sont associées à des états différents de phosphorylation. Ces états sont contrôlés par deux grandes classes d'enzymes : les kinases et les phosphatases.

10 La synchronisation des différentes phases du cycle cellulaire permet ainsi la réorganisation de l'architecture cellulaire à chaque cycle dans l'ensemble du monde vivant (microorganismes, levures, organismes supérieurs, plantes). Parmi les kinases, les kinases dépendantes des cyclines (CDKs) jouent un rôle majeur dans ce contrôle du cycle cellulaire. Les CDKs sont des complexes où les kinases portent l'activité enzymatique et les cyclines associées une activité régulatrice de cette dernière. L'association entre ces protéines n'est pas permanente, ces associations varient au cours  
15 du cycle dans des fenêtres précises de temps. Plusieurs cyclines et CDKs coexistent dans la cellule, mais les associations entre les cyclines et les CDKs sont spécifiques. A cette date, au moins dix CDKs ont été décrites (CDK1-X) (Detivaud et coll., *Eur. J. Biochem.* (1999), **264**, 55-66). L'enzyme cdc2 est appelée aussi CDK1 (Meijer et coll., *Eur. J. Biochem.* (1997), **243**, 527-536). A l'exception de CDK3, chacune des CDKs est  
20 associée spécifiquement à un ou plusieurs membres de la famille des cyclines :

- cycline A : CDK1 et CDK2 ;
- cyclines B1-B3 : CDK1 ;
- cycline C : CDK8 ;
- cyclines D1-D3 : CDK1, CDK2, CDK4, CDK5 et CDK6 ;
- 25 - cycline E : CDK2 ;
- cycline H : CDK7 ;
- cycline T : CDK9.

Les partenaires CDKs des cyclines F, G et I ne sont pas encore identifiés. D'autres kinases proches de cdc2 et d'autres cyclines ont été identifiées et la caractérisation de leurs fonctions est en cours comme par exemple dans les parasites (Le Roch et coll., *J. Biol. Chem.* (2000), **275**, 8952-8958) ou encore dans les virus de l'herpès (Card et coll., *EMBO* (2000), **19**, 2877-2888).

Par ailleurs, l'activité enzymatique de ces différentes CDKs est contrôlée par deux autres familles d'enzymes qui travaillent en opposition (Jesus et Ozon, *Prog. Cell Cycle Res.* (1995), **1**, 215-228). La première regroupe des kinases telles que Wee1 et Mik1 qui désactivent les CDKs en phosphorylant certains acides aminés (Den Haese et coll., *Mol. Biol. Cell* (1995), **6**, 371-385). La seconde regroupe des phosphatases telle que la famille des Cdc25 qui active certaines CDKs en déphosphorylant des résidus tyrosine et thréonine de CDKs (Gould et coll., *Science* (1990), **250**, 1573-1576). Il est à noter que l'entrée dans les cellules peut se produire sans activation de la kinase cdc2 dans des cellules traitées par l'acide okadaïque, suggérant que la phosphatase cdc25C et d'autres kinases pourraient jouer un rôle dans ce processus (Gowdy et coll., *J. Cell Sci.* (1998), **111**, 3401-3410).

Pour compléter ce contrôle du cycle cellulaire, différents inhibiteurs endogènes de CDKs ont été identifiés : p16ink4A, p15ink4B, p18ink4C, p27kip1, p57kip2, p21cip1 (Linares-Cruz et coll., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (1998), **95**, 1131-1135 ; Goubin et Ducommun, *Oncogene* (1995), **10**, 2281-2287). L'expression de ces inhibiteurs endogènes est très souvent altérée dans les cellules tumorales.

Beaucoup de composés bloquant l'activité kinase des CDKs sont connus (Meijer et Kim, *Methods Enzymol.* (1997), **283**, 113-128). Ils sont étudiés dans plusieurs domaines thérapeutiques comme l'oncologie pour prévenir la division des cellules tumorales (McDonald et el-Deiry, *Int. J. Oncol.* (2000), **16**, 871-886), la neurobiologie pour prévenir l'apoptose naturelle ou chimio-induite des cellules normales (par exemple les neurones) (Maas et coll., *J. Neurochem.* (1998), **70**, 1401-1410 ; Park et coll., *J. Neurosci.* (1997), **17**, 1256-1270), la néphrologie pour restaurer la fonction rénale altérée en cas de glomérulonéphrite (Pippin et coll., *J. Clin. Invest.* (1997), **100**, 2512-2520) et la parasitologie pour bloquer le cycle de reproduction des parasites (Knockaert et coll., *Chem. Biol.* (2000), **7**, 411-422 ; Le Roch et coll., *J. Biol. Chem.* (2000), **275**, 8952-8958).

Les inhibiteurs de kinases dépendant des cyclines sont donc susceptibles d'être utilisés comme médicaments, en particulier dans le traitement des maladies / désordres décrits

dans Meijer et coll., *Pharmacol. Ther.* (1999), 82, 279-284, et notamment :

- pour inhiber la prolifération tumorale en utilisation seule ou en combinaison avec d'autres traitements ;
- pour inhiber la prolifération des cellules normales en utilisation seule ou en combinaison avec d'autres traitements (par exemple : athérosclérose, angiogénèse, psoriasis ou resténose) ;
- dans la prévention de l'alopecie spontanée ;
- dans la prévention de l'alopecie induite par des produits exogènes ;
- dans la prévention de l'alopecie radio-induite ;
- dans la prévention de l'apoptose spontanée ou induite des cellules normales (ischémie) ;
- dans la prévention de la méiose et la fécondation ;
- dans la prévention de la maturation des oocytes ;
- dans le traitement des infections virales ou rétrovirales (herpes, SIDA, cytomégalovirus) ;
- dans la prévention et le traitement des maladies neurodégénératives (par exemple les tauopathies et notamment la maladie d'Alzheimer) ;
- dans la prévention et le traitement des parasites (prolifération de protozoaires, par exemple de Trypanosomes, de Toxoplasmes ou de Plasmodium) ;
- dans le traitement des myopathies ;
- et plus généralement dans le traitement de toutes les maladies / tous les désordres correspondant à des utilisations rapportées pour les inhibiteurs de CDKs.

L'enzyme glycogène synthase kinase-3 (GSK-3) (Parker et coll., *Eur. J. Biochem.* (1983), 130, 227-234) est quant à elle une enzyme sérine/thréonine kinase. Il existe deux isoformes  $\alpha$  et  $\beta$  issues de deux gènes distincts. L'isoforme  $\alpha$  code pour un polypeptide de 51 kd. L'isoforme  $\beta$  code pour un polypeptide de 47 kd présentant une homologie de 85% en acides aminés avec GSK-3  $\alpha$  (Woodgett, *EMBO* (1990), 9, 2431-2438).

Les niveaux d'expression des messagers pour les isoformes  $\alpha$  et  $\beta$  de GSK-3 sont prédominants dans les testicules, le thymus, la prostate et les ovaires mais faibles dans le poumon et le rein. L'analyse de la détection des protéines dans les différents tissus

montre un manque de corrélation entre la transcription et la traduction (Lau et coll., *J. Pept. Res.* (1999), 54, 85-91).

5 GSK-3 est sous une forme activée dans les cellules où elle inhibe la Glycogen synthase par phosphorylation directe (Eldar-Finkelman et coll., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (1996), 93, 10228-10233)(3). L'insuline inhibe GSK-3 et entraîne l'activation de la glycogène synthase. L'inhibition de GSK-3 peut être observée avec d'autres facteurs de croissance comme l'*Insulin-like Growth Factor-I* (IGF-I) ou l'*Epidermal Growth Factor* (EGF).

10 De plus, GSK-3 participe à d'autres processus biologiques incluant le contrôle du cycle cellulaire (Diehl et coll., *Genes & Dev.* (1998), 12, 3499-3511), la distribution cellulaire de la  $\beta$ -caténine (Yost et coll., *Genes & Dev.* (1996), 10, 1443-1454), la survie cellulaire et l'activation de Nf-kappaB dans le contrôle de l'apoptose (Hoeftlich et coll., *Nature* (2000), 406, 86-90), le métabolisme du glucose (Summers et coll., *J. Biochem.* (1999), 274, 17934-17940), la phosphorylation de la protéine tau (Spittaels et coll., *J.*  
15 *Biol. Chem.*, 27 Septembre 2000), ou encore la dynamique des microtubules (Krylova et coll., *J. Cell Biol.* (2000), 151(1), 83-94).

L'étude du rôle de GSK-3 est encore en cours et de nombreuses interventions sont probablement encore à décrire.

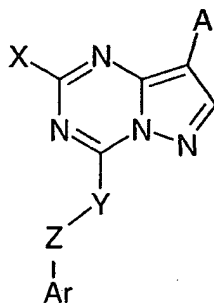
20 Parmi les molécules aujourd'hui rapportées comme inhibiteurs de GSK-3, on peut principalement citer :

- le lithium, un agent thérapeutique utilisé dans le traitement de la dépression depuis de très nombreuses années, qui est un inhibiteur direct de GSK-3 ; en plus de ces effets sur la dépression, le lithium peut moduler la prolifération de cellules normales ou tumorales (Cui et coll., *Brain Res. Dev. Brain Res.* (1998), 111(2), 177-88) ;
- 25 ○ les composés SB-216763 et SB-415286 qui inhibent spécifiquement GSK-3 $\alpha$  et GSK-3 $\beta$  in vitro avec des  $K_i$  de l'ordre du nM. Ils stimulent la synthèse de glycogène dans les cellules de foie humain en inhibant l'activité cellulaire GSK-3 mesurée par l'activation de la glycogène synthase qui est la cible directe de GSK-3 (Coghlan et coll., *Chem. Biol.* (2000), 7(10), 793-803) ;
- 30 ○ la plupart des inhibiteurs de CDK, à l'exception de ceux dérivés des purines, qui sont rapportés comme des inhibiteurs puissants de GSK-3 (Meijer, *Supplement to Cancer Clinical Research* (November 2000), 6, Proceedings of the NCI-EORTC-ACCR Symposium, 043).

Il existe par ailleurs des inhibiteurs de CDKs qui ne sont pas des inhibiteurs de GSK-3, comme les dérivés des purines (roscovitine, olomucine, purvalanol...) et la butyrolactone. Les valeurs spécifiques d'inhibition de différents produits sur les deux classes d'enzymes sont reportées dans Leclerc et coll., *J. Biol. Chem.*, septembre 2000.

- 5 Les applications thérapeutiques potentielles des inhibiteurs de GSK-3 sont nombreuses (Ferkey et coll., *Dev. Biol.* (2000), **225**(2), 471-479) :
- la dépression ;
  - les désordres de l'humeur (Manji et coll., *J. Clin. Psychiatry* (2000), **61**(Suppl. 9), 82-96) ;
- 10 ◦ les désordres neurodégénératifs comme la maladie de Parkinson ;
- les tauopathies, pathologies où la protéine tau est hyperphosphorylée comme dans la maladie d'Alzheimer ou certaines démences ;
  - les maladies prolifératives, et notamment le cancer ; et
  - le diabète (Nikoulina et coll., *Diabetes* (2000), **49**(2), 263-71).
- 15 Certains dérivés de triazolopyrazines de structures plus simples étaient déjà utilisés en thérapie, par exemple en tant qu'inhibiteurs de phosphodiésterases (brevets US 3,846,423 et US 3,865,824), en tant qu'antagonistes du facteur de libération de corticotropine (CRF) (demandes de brevet PCT WO 98/08847 et WO 99/67247) ou encore dans le traitement de désordres respiratoires (brevet US 3,995,039), de désordres
- 20 gastro-intestinaux (brevet US 4,565,815) ou de désordres cardio-vasculaires et circulatoires (brevet US 5,356,894).

Les composés répondant à la formule générale (I)



(I)

sous forme racémique, d'énantiomère ou toute combinaison de ces formes, dans laquelle

A représente un atome d'hydrogène, un atome halogène, un radical formyle, cyano, nitro, guanidinoaminométhylène, (1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidèneméthyle, alkylcarbonyle, aralkylcarbonyle ou hétéroaralkylcarbonyle, ou encore un radical -L-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> dans lequel L représente un radical alkylène et R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> sont choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ou R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de -CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>3</sup>-, -S- et -O-, R<sup>3</sup> représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

X représente un atome d'hydrogène, un radical alkylthio, aralkylthio, alkylthio ou aralkylthio, ou encore un radical NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> dans lequel R<sup>4</sup> représente un radical alkyle, un radical hydroxyalkyle, un radical cycloalkyle éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle, hydroxy et amino, un radical aralkyle dont le radical aryle est éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis parmi un atome halogène, le radical cyano, le radical nitro et les radicaux alkyle ou alkoxy, ou encore R<sup>4</sup> représente un radical hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, le radical hétéroaryle des radicaux hétéroaryle ou hétéroarylalkyle étant éventuellement substitué par un ou des radicaux alkyle et R<sup>5</sup> représente un atome d'hydrogène, ou alors R<sup>4</sup> et R<sup>5</sup> pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de -CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>6</sup>-, -S- et -O-, R<sup>6</sup> représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou hydroxyalkyle ;

Y représente NH ou un atome d'oxygène ;

Z représente une liaison ou un radical alkyle ou alkylthioalkyle ; et

Ar représente un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des radicaux choisis indépendamment parmi un atome halogène, le radical cyano, le radical nitro, un radical alkyle ou alkoxy et un radical NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> dans lequel R<sup>7</sup> et R<sup>8</sup> représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou R<sup>7</sup> et R<sup>8</sup> pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de -CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>9</sup>-, -S- et -O-, R<sup>9</sup> représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,



ou encore Ar représente un radical aryle hétérocyclique comptant 5 ou 6 chaînons et dont le ou les hétéroatomes sont choisis parmi des atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre, lesdits hétéroatomes pouvant éventuellement être oxydés (Ar peut représenter par exemple le radical oxidopyridyle) et ledit radical aryle hétérocyclique pouvant être éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis indépendamment parmi les radicaux alkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle et dialkylaminoalkyle ;

ou les sels pharmaceutiquement acceptables des composés de formule générale (I) peuvent être utilisés pour préparer un médicament destiné à inhiber les kinases dépendant des cyclines (CDK).

10 Selon une variante préférée de l'invention, les composés de formule générale (I) peuvent être utilisés pour préparer un médicament destiné à inhiber à la fois les kinases dépendant des cyclines (CDK) et la glycogène synthase kinase-3 (GSK-3).

Par alkyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone. Par cycloalkyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical cycloalkyle comptant de 3 à 7 atomes de carbone. Par aryle carbocyclique ou hétérocyclique, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un système carbocyclique ou hétérocyclique comprenant de un à trois cycles condensés dont l'un au moins est un cycle aromatique, un système étant dit hétérocyclique lorsque l'un au moins des cycles qui le composent comporte un ou des hétéroatomes (O, N ou S). Par aryle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical aryle carbocyclique. Par hétéroaryle, on entend un radical aryle hétérocyclique.

Par les radicaux alkylcarbonyle, aralkylcarbonyle, hétéroaralkylcarbonyle, alkylthio, aralkylthio, alkylthioxo, aralkylthioxo, hydroxyalkyle, alkylthioalkyle, aralkyle, hétéroaralkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle et dialkylaminoalkyle on entend respectivement les radicaux alkylcarbonyle, aralkylcarbonyle, hétéroaralkylcarbonyle, alkylthio, aralkylthio, alkylthioxo, aralkylthioxo, hydroxyalkyle, alkylthioalkyle, aralkyle, hétéroaralkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle et dialkylaminoalkyle dont les radicaux aryle, hétéroaryle et alkyle ont les significations indiquées précédemment.

30 Par alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, on entend en particulier les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle et tert-butyle, pentyle, néopentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle. Par cycloalkyle, on entend notamment les radicaux cyclopropyle et cyclohexyle. Par aryle carbocyclique, on entend notamment les radicaux phényle et naphthyle. Par aryle hétérocyclique, on entend notamment les radicaux pyrrolyle, furannyle, thiényle, pyridyle, imidazolyle, oxazolyle,

thiazolyle, indolyle et quinolyle. Enfin, par halogène, on entend les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

Par sel pharmaceutiquement acceptable, on entend notamment des sels d'addition d'acides inorganiques tels que chlorhydrate, bromhydrate, iodhydrate, sulfate, phosphate, diphosphate et nitrate ou d'acides organiques tels que acétate, maléate, fumarate, tartrate, succinate, citrate, lactate, méthanesulfonate, p-toluènesulfonate, pamoate et stéarate. Entrent également dans le champ de la présente invention, lorsqu'ils sont utilisables, les sels formés à partir de bases telles que l'hydroxyde de sodium ou de potassium. Pour d'autres exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, on peut se référer à "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201-217.

Dans certains cas, les composés selon la présente invention peuvent comporter des atomes de carbone asymétriques. Par conséquent, les composés selon la présente invention ont deux formes énantiomères possibles, c'est-à-dire les configurations "R" et "S". La présente invention inclut les deux formes énantiomères et toutes combinaisons de ces formes, y compris les mélanges racémiques "RS". Dans un souci de simplicité, lorsqu'aucune configuration spécifique n'est indiquée dans les formules de structure, il faut comprendre que les deux formes énantiomères et leurs mélanges sont représentés.

En particulier, les composés de formule générale (I) définis précédemment, ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables, pourront être utilisés pour préparer un médicament destiné à traiter les maladies / désordres / phénomènes naturels suivants : la prolifération tumorale, la prolifération des cellules normales, l'alopecie spontanée, l'alopecie induite par des produits exogènes, l'alopecie radio-induite, l'apoptose spontanée ou induite des cellules normales (ischémie), la méiose, la fécondation, la maturation des oocytes, les infections virales ou rétrovirales (herpes, SIDA, cytomégalovirus), les maladies neurodégénératives (par exemple les tauopathies dont maladie d'Alzheimer), la prolifération de parasites (prolifération de protozoaires, par exemple de Trypanosomes, de Toxoplasmes ou de Plasmodium) et les myopathies. Plus particulièrement, les composés de formule générale (I) définis précédemment, ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables, pourront être utilisés pour préparer un médicament destiné à traiter les maladies / désordres / phénomènes naturels suivants : la prolifération tumorale, la prolifération des cellules normales, en particulier la resténose, et les tauopathies dont la maladie d'Alzheimer.

De préférence, les composés selon l'invention seront tels qu'ils présentent au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- 5      ◦ A représente un atome d'hydrogène, un atome halogène, un radical formyle, cyano, nitro, guanidinoaminométhylényle, (1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidèneméthyle, alkylcarbonyle ou aralkylcarbonyle, ou encore un radical -L-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> dans lequel L représente un radical alkylène et R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> sont choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ou R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de -CH<sub>2</sub>-,  
10      -NR<sup>3</sup>-, -S- et -O-, R<sup>3</sup> représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;
- 15      ◦ X représente un atome d'hydrogène, un radical alkylthio ou alkylthioxo, ou encore un radical NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> dans lequel R<sup>4</sup> représente un radical alkyle, un radical hydroxyalkyle, un radical cycloalkyle éventuellement substitué par un ou des radicaux amino, un radical aralkyle dont le radical aryle est éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis parmi un atome halogène et les radicaux alkyle ou alkoxy, ou encore R<sup>4</sup> représente un radical hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, le radical hétéroaryle des radicaux hétéroaryle ou hétéroarylalkyle étant éventuellement substitué par un ou des radicaux alkyle et R<sup>5</sup> représente un atome d'hydrogène, ou  
20      alors R<sup>4</sup> et R<sup>5</sup> pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de -CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>6</sup>-, -S- et -O-, R<sup>6</sup> représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou hydroxyalkyle.
- 25      Plus préférentiellement, les composés selon l'invention seront tels qu'ils présentent au moins l'une des caractéristiques suivantes :
  - 30      ◦ A représente un atome halogène, un radical formyle, guanidinoaminométhylényle, (1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidèneméthyle ou alkylcarbonyle, ou encore un radical -L-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> dans lequel L représente un radical méthylène et R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> sont choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ou R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de -CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>3</sup>- et -O-, R<sup>3</sup> représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

- X représente un radical alkylthio ou alkylthioxo, ou encore un radical  $\text{NR}^4\text{R}^5$  dans lequel  $\text{R}^4$  représente un radical alkyle, un radical hydroxyalkyle, un radical cycloalkyle éventuellement substitué par un ou des radicaux amino, ou encore  $\text{R}^4$  représente un radical hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, le radical hétéroaryle des radicaux hétéroaryle ou hétéroarylalkyle étant éventuellement substitué par un ou des radicaux alkyle et  $\text{R}^5$  représente un atome d'hydrogène, ou alors  $\text{R}^4$  et  $\text{R}^5$  pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NR}^6-$  et  $-\text{O}-$ ,  $\text{R}^6$  représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou hydroxyalkyle ;
- Z représente une liaison ou un radical alkyle ;
- Ar représente un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des radicaux choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical  $\text{NR}^7\text{R}^8$  dans lequel  $\text{R}^7$  et  $\text{R}^8$  représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou  $\text{R}^7$  et  $\text{R}^8$  pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NR}^9-$  et  $-\text{O}-$ ,  $\text{R}^9$  représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- ou encore Ar représente un radical aryle hétérocyclique comptant 5 ou 6 chaînons et dont le ou les hétéroatomes sont choisis parmi des atomes d'azote et d'oxygène, lesdits hétéroatomes pouvant éventuellement être oxydés et ledit radical aryle hétérocyclique pouvant être éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis indépendamment parmi les radicaux alkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle et dialkylaminoalkyle.

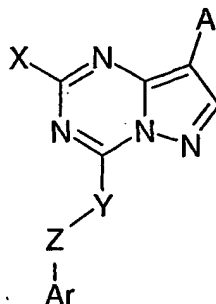
Encore plus préférentiellement, les composés selon l'invention seront tels qu'ils présentent au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- A représente un atome halogène, un radical formyle, guanidinoaminométhylène, (1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidèneméthyle ou alkylcarbonyle, ou encore un radical  $-\text{L}-\text{NR}^1\text{R}^2$  dans lequel L représente un radical méthylène et  $\text{R}^1$  et  $\text{R}^2$  sont choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ou  $\text{R}^1$  et  $\text{R}^2$  pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NR}^3-$  et  $-\text{O}-$ ,  $\text{R}^3$  représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

- X représente un radical alkylthio (et de préférence méthylthio) ou alkylthioxo (et de préférence méthylthioxo), ou encore un radical  $\text{NR}^4\text{R}^5$  dans lequel  $\text{R}^4$  représente un radical alkyle, un radical hydroxyalkyle, un radical cycloalkyle (et de préférence cyclohexyle) éventuellement substitué par un ou des radicaux amino, ou encore  $\text{R}^4$  représente un radical hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, le radical hétéroaryle des radicaux hétéroaryle ou hétéroarylalkyle étant éventuellement substitué par un ou des radicaux alkyle et  $\text{R}^5$  représente un atome d'hydrogène, ou alors  $\text{R}^4$  et  $\text{R}^5$  pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de  $-\text{CH}_2-$  et  $-\text{NR}^6-$ ,  $\text{R}^6$  représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou hydroxyalkyle ;
- Y représente  $\text{NH}$  ;
- Z représente une liaison ou un radical  $-\text{CH}_2-$  ;
- Ar représente un radical aryle carbocyclique (ledit radical aryle carbocyclique étant de préférence un radical phényle) éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des radicaux choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical  $\text{NR}^7\text{R}^8$  dans lequel  $\text{R}^7$  et  $\text{R}^8$  représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou  $\text{R}^7$  et  $\text{R}^8$  pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de  $-\text{CH}_2-$  et  $-\text{NR}^9-$ ,  $\text{R}^9$  représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un radical alkyle, ou encore Ar représente un radical aryle hétérocyclique comptant 5 ou 6 chaînons et dont le ou les hétéroatomes sont choisis parmi des atomes d'azote et d'oxygène (ledit radical aryle hétérocyclique étant de préférence un radical pyridyle), lesdits hétéroatomes pouvant éventuellement être oxydés et ledit radical aryle hétérocyclique pouvant être éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis indépendamment parmi les radicaux alkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle et dialkylaminoalkyle.

Seront par ailleurs particulièrement préférés les composés décrits dans les exemples 1 à 33 ci-après. Encore plus particulièrement préférés seront les composés des exemples 1 à 8, 11, 12, 15, 18, 26 et 33.

L'invention a de plus pour objet, en tant que médicaments, les composés de formule générale (II)



(II)

sous forme racémique, d'énantiomère ou toute combinaison de ces formes, dans laquelle

- 5 A représente un radical formyle, cyano, nitro, guanidinoaminométhylène, (1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidèneméthyle, alkylcarbonyle, aralkylcarbonyle ou hétéroaralkylcarbonyle, ou encore un radical  $-L-NR^1R^2$  dans lequel L représente un radical alkylène et  $R^1$  et  $R^2$  sont choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ou  $R^1$  et  $R^2$  pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment  
 10 un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de  $-CH_2-$ ,  $-NR^3-$ ,  $-S-$  et  $-O-$ ,  $R^3$  représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

- X représente un atome d'hydrogène, un radical alkylthio, aralkylthio, alkylthio ou  
 15 aralkylthio, ou encore un radical  $NR^4R^5$  dans lequel  $R^4$  représente un radical alkyle, un radical hydroxyalkyle, un radical cycloalkyle éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle, hydroxy et amino, un radical aralkyle dont le radical aryle est éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis parmi un atome halogène, le radical cyano, le radical nitro et les radicaux alkyle ou alkoxy, ou encore  $R^4$   
 20 représente un radical hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, le radical hétéroaryle des radicaux hétéroaryle ou hétéroarylalkyle étant éventuellement substitué par un ou des radicaux alkyle et  $R^5$  représente un atome d'hydrogène, ou alors  $R^4$  et  $R^5$  pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de  $-CH_2-$ ,  $-NR^6-$ ,  $-S-$  et  $-O-$ ,  $R^6$  représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un  
 25 atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou hydroxyalkyle ;

Y représente NH ou un atome d'oxygène ;

Z représente une liaison ou un radical alkyle ou alkylthioalkyle ; et

- Ar représente un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des radicaux choisis indépendamment parmi un atome halogène, le radical cyano, le radical nitro, un radical alkyle ou alkoxy et un radical  $\text{NR}^7\text{R}^8$  dans lequel  $\text{R}^7$  et  $\text{R}^8$  représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou  $\text{R}^7$  et  $\text{R}^8$  pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NR}^9-$ ,  $-\text{S}-$  et  $-\text{O}-$ ,  $\text{R}^9$  représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou encore Ar représente un radical aryle hétérocyclique comptant 5 ou 6 chaînons et dont le ou les hétéroatomes sont choisis parmi des atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre, lesdits hétéroatomes pouvant éventuellement être oxydés (Ar peut représenter par exemple le radical oxidopyridyle) et ledit radical aryle hétérocyclique pouvant être éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis indépendamment parmi les radicaux alkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle et dialkylaminoalkyle ;

étant entendu toutefois que lorsque A ne représente pas un radical cyano, nitro ou guanidinoaminométhylène alors :

- soit Z représente un radical alkyle ou thioalkyle ;
- soit X représente un radical  $\text{NR}^4\text{R}^5$  dans lequel  $\text{R}^4$  représente un radical aralkylthio, aralkylthioxo ou hydroxyalkyle, l'un des radicaux alkyle, alkylthio ou alkylthioxo comptant de 2 à 5 atomes de carbone, un radical cycloalkyle éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle, hydroxy et amino, un radical aralkyle dont le radical aryle est éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis parmi un atome halogène et les radicaux alkyle ou alkoxy, ou encore  $\text{R}^4$  représente un radical hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, le radical hétéroaryle des radicaux hétéroaryle ou hétéroarylalkyle étant éventuellement substitué par un ou des radicaux alkyle et  $\text{R}^5$  représente un atome d'hydrogène, ou alors  $\text{R}^4$  et  $\text{R}^5$  pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NR}^6-$ ,  $-\text{S}-$  et  $-\text{O}-$ ,  $\text{R}^6$  représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou hydroxyalkyle ;

ou les sels pharmaceutiquement acceptables des composés de formule générale (III).

En particulier, l'invention concerne en tant que médicaments les composés des exemples 3 à 33.

Elle concerne de même les compositions pharmaceutiques comportant, à titre de principe actif, au moins un composé de formule générale (II), l'un des composés des  
5 exemples 3 à 33 ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un de ces derniers. Elle concerne enfin, à titre de produits industriels nouveaux, les composés de formule générale (II) ou leurs sels ou l'un des composés des exemples 3 à 33 ou un sel d'un de ces derniers.

D'une façon générale, les mêmes préférences que celles indiquées précédemment pour  
10 les utilisations des composés de formule générale (I) sont applicables *mutatis mutandis* aux composés de formule générale (II) des médicaments, compositions pharmaceutiques et produits selon l'invention.

Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent être sous forme d'un solide, par exemple des poudres, des granules, des comprimés, des  
15 gélules, des liposomes ou des suppositoires. Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidine et la cire.

Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent aussi  
20 se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau.

L'administration d'un médicament selon l'invention pourra se faire par voie topique,  
25 orale, parentérale, par injection intramusculaire, etc.

La dose d'administration envisagée pour médicament selon l'invention est comprise entre 0,1 mg à 10 g suivant le type de composé actif utilisé.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) par les procédés décrits ci-après.



### Préparation des composés de formule générale (I) :

Un certain nombre de triazolopyrazines de formule générale (I) peut être facilement préparé selon les procédures décrites dans le brevet US 4,565,815.

- 5 Les autres composés de formule générale (I) selon l'invention peuvent être préparés en quelques étapes, schéma 1, à partir des composés de formule générale (III) dans laquelle A' représente un atome d'hydrogène ou un atome halogène et X' représente un atome d'hydrogène ou un radical alkylthio. La préparation des composés de formule générale (III) est décrite dans le brevet US 4,565,815 ou dans Kobe et coll., *J. Het. Chem.* (1974), **11**(2), 199 et s.

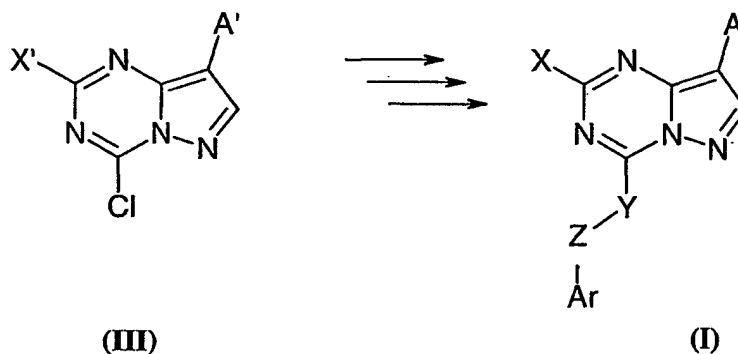


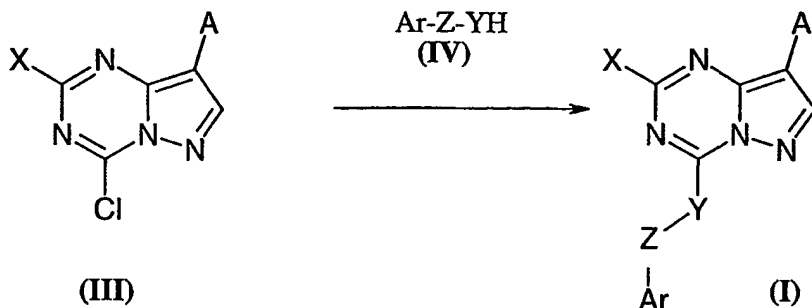
Schéma 1

- 10 Différents cas doivent être considérés selon la nature des substituants A, X et Y-Z-Ar des composés de formule générale (I).

### Préparation des composés de formule générale (I) dans lesquels A représente un atome d'hydrogène ou un atome halogène :

- 15 Préparation des composés de formule générale (I) dans lesquels X représente un atome d'hydrogène ou alkylthio :

Dans ce cas, le composé de formule générale (III) de départ est tel que X représente H ou alkylthio et A représente H ou un atome halogène Hal. La stratégie de synthèse est résumée dans le schéma 2 ci-après.

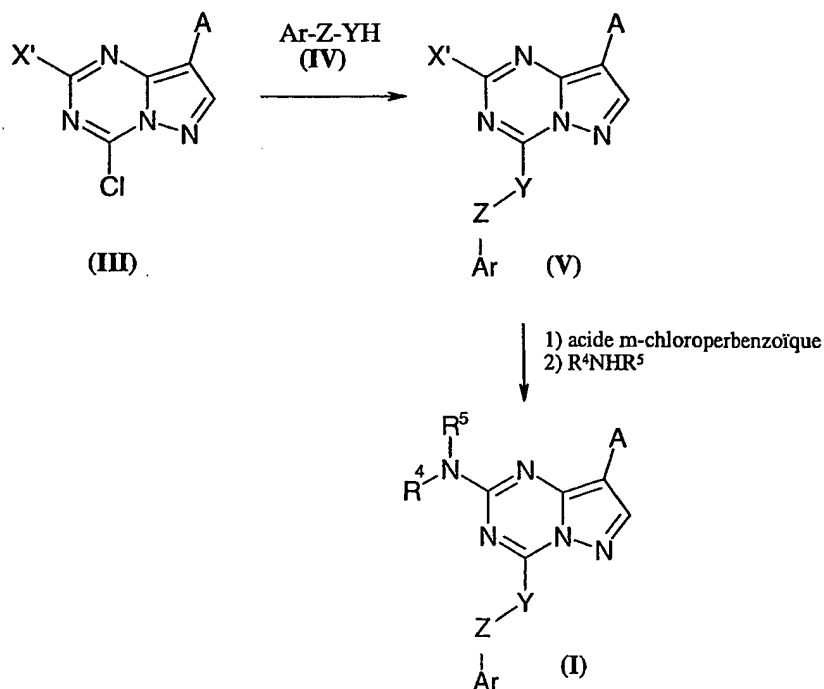


### Schéma 2

Le composé de formule générale (III) est soumis à une réaction de substitution nucléophile avec le composé de formule générale (IV) pour donner le composé de formule générale (I). La réaction peut, si besoin, être effectuée dans un solvant comme le chloroforme.

5 Préparation des composés de formule générale (I) dans lesquels X représente un radical  $\text{NR}^4\text{R}^5$  :

Dans ce cas, le composé de formule générale (III) de départ est tel que X' représente alkylthio et de préférence méthylthio. La stratégie de synthèse est résumée dans le schéma 3 ci-après.



### Schéma 3

Le composé de formule générale (III) est d'abord soumis à une réaction de substitution avec l'alcool ou l'amine de formule générale (IV) pour donner le composé de formule générale (V). Le composé de formule générale (V) est ensuite traité avec de l'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque puis avec l'amine de formule générale  $R^4NHR^5$  pour donner finalement le composé de formule générale (I). Ces réactions sont effectuées de préférence dans un solvant comme le chloroforme.

Préparation des composés de formule générale (I) dans lesquels X représente un radical alkylthio.:

Cette préparation est effectuée de façon analogue à celle décrite dans le schéma 3, la seule différence étant que le dérivé thioxo est isolé lors de la deuxième étape au lieu d'être substitué par l'amine de formule générale  $R^4NHR^5$  (cf. schéma 3bis).

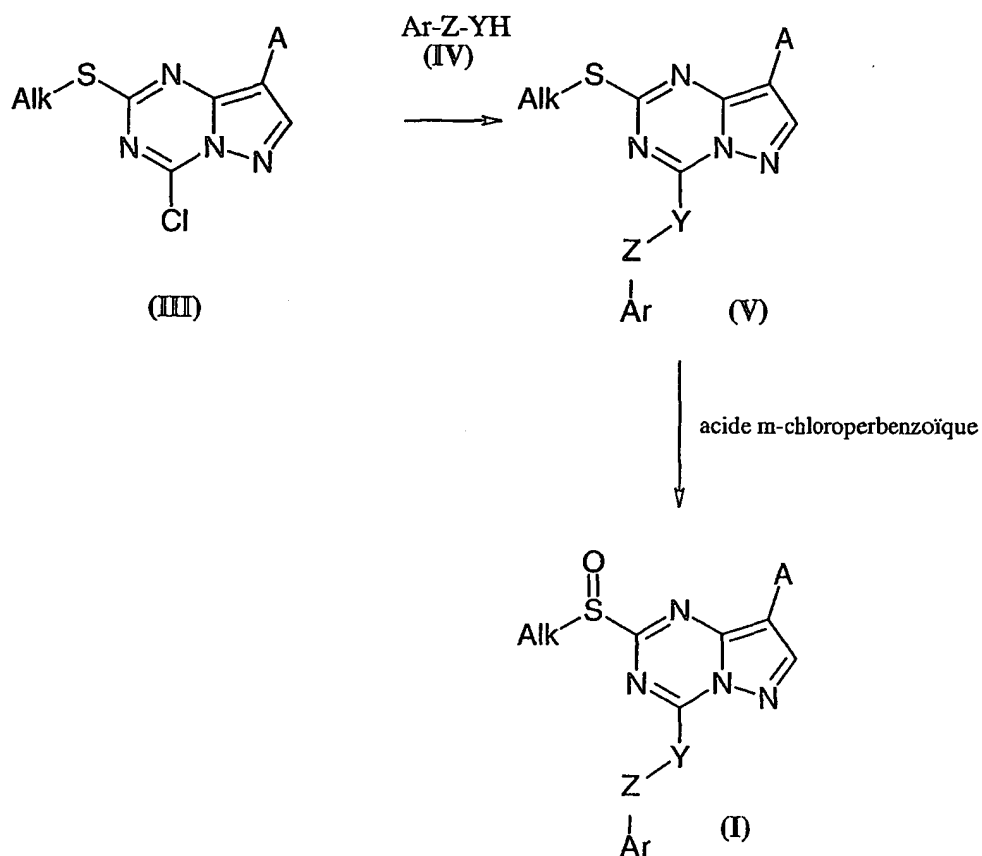
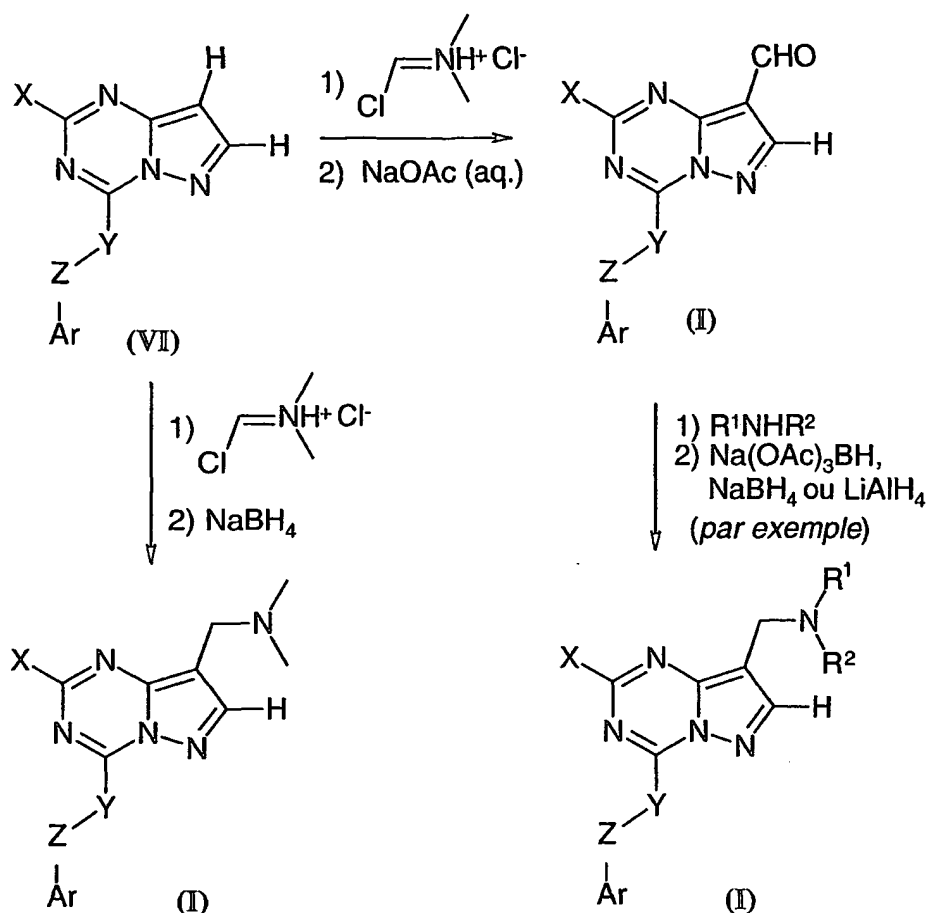


Schéma 3bis

**Préparation des composés de formule générale (I) dans lesquels A ne représente pas un atome d'hydrogène ou un atome halogène :**

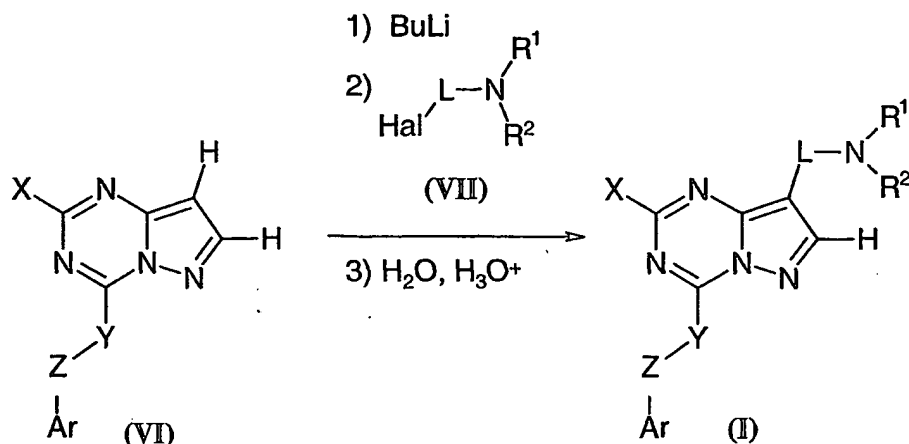
**Préparation des composés de formule générale (I) dans lesquels A représente un radical  $-CH_2-NR^1R^2$  :**

- 5 Lorsque A représente un radical  $-L-NR^1R^2$  dans lequel L représente  $-CH_2-$ , on utilise par exemple comme composé de départ le composé de formule générale (VI) représentée dans le schéma 4. Ce composé est un composé de formule générale (I) dans laquelle A représente H et sa synthèse a donc été décrite précédemment. Le composé de formule générale (VI) est par exemple d'abord traité avec un excès de chlorure de
- 10 (chlorométhylène)-diméthylammonium dans un solvant polaire aprotique tel qu'un mélange acétonitrile-diméthylformamide. Ceci permet d'obtenir des composés de formule générale (I) dans lesquels A représente le radical formyle. Ces composés permettent à l'homme du métier de construire par des réactions chimiques classiques différents composés de formule générale (I) avec des radicaux A variés.
- 15 Dans le cas particulier où A représente un radical  $-L-NR^1R^2$  dans lequel L représente  $-CH_2-$  et  $R^1$  et  $R^2$  sont des groupes méthyle, on peut obtenir directement le composé de formule générale (I) à partir du composé de formule générale (VI) par réaction avec du chlorure de (chlorométhylène)-diméthylammonium en excès suivi par l'action de  $NaBH_4$ .

**Schéma 4**

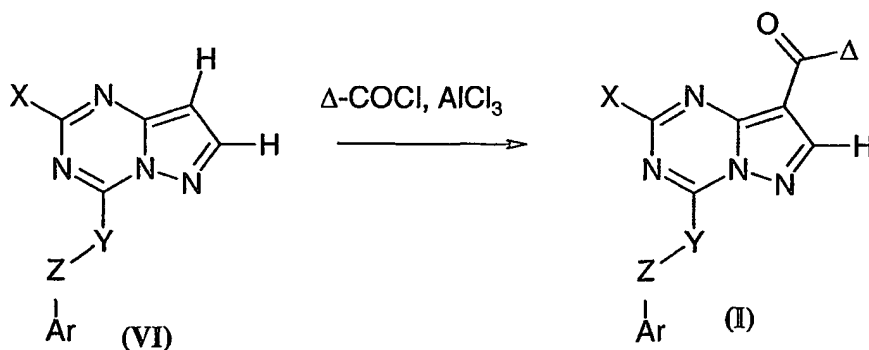
Préparation des composés de formule générale (I) dans lesquels A représente un radical  $-L-NR^1R^2$  :

- Ces composés peuvent être préparés de façon classique à partir du composé de formule générale (VI), par exemple selon la procédé représenté dans le schéma 5. Le composé
- 5 de formule générale (VI) peut par exemple être traité à basse température (par exemple à  $-78^\circ C$ ) successivement par du butyllithium dans un solvant polaire aprotique tel l'éther éthylique ou le tétrahydrofurane puis le composé de formule générale (VII) dans lequel Hal représente un atome halogène, avant d'être hydrolysé par de l'eau légèrement acidifiée pour donner le composé de formule générale (I) dans lequel A
- 10 représente un radical  $-L-NR^1R^2$ .

**Schéma 5**

Préparation des composés de formule générale (I) dans lesquels A représente un radical alkylcarbonyle, aralkylcarbonyle, hétéroaralkylcarbonyle :

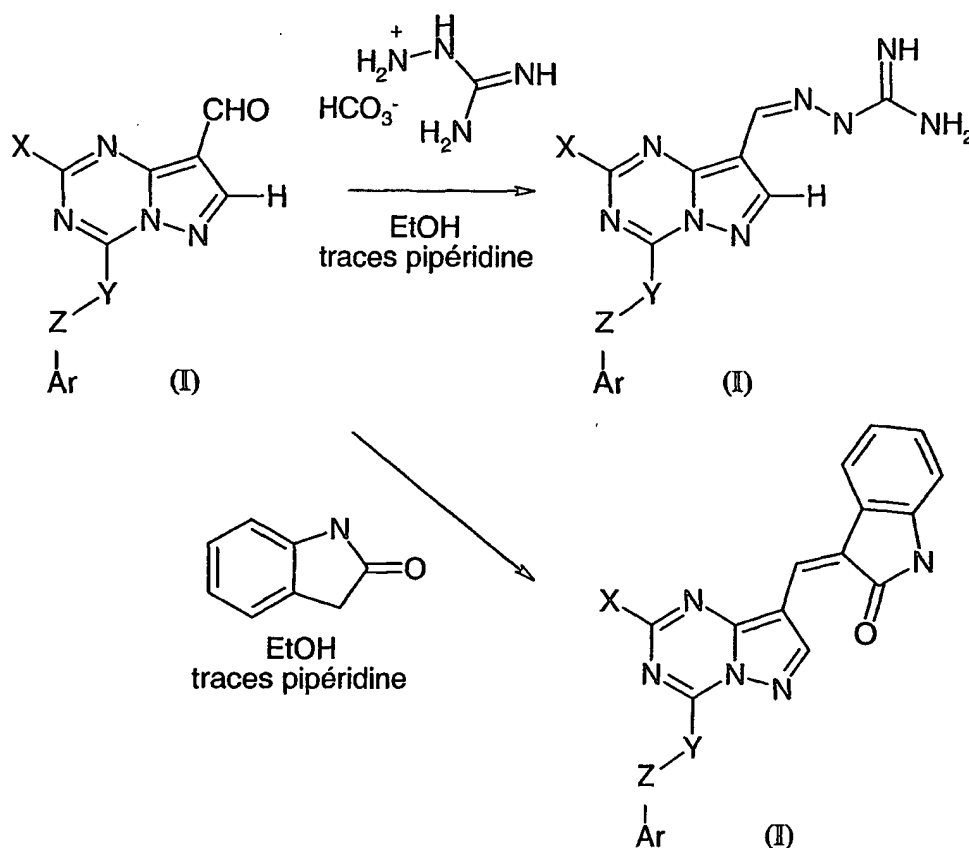
- Lorsque l'on souhaite obtenir un composé de formule générale (I) dans laquelle A soit un radical  $-\text{CO}-\Delta$  dans lequel  $\Delta$  représente un radical alkyle, aralkyle ou hétéroaralkyle,
- 5 le composé de formule générale (VI) est traité, schéma 6, par le composé de formule générale  $\Delta-\text{COCl}$  en présence de  $\text{AlCl}_3$  dans un solvant adapté, par exemple dans du dichlorométhane.

**Schéma 6**

Préparation des composés de formule générale (I) dans lesquels A représente un radical guanidinoaminométhylényle ou (1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidèneméthyle :

- 10 Le composé de formule générale (I) dans lequel A représente un radical formyle est converti en le composé de formule générale (I) dans lequel A représente un radical guanidinoaminométhylényle, schéma 7, par réaction avec le bicarbonate de l'aminoguanidine dans un solvant comme l'éthanol et en présence catalytique d'une

base comme la pipéridine. Le composé de formule générale (I) dans lequel A représente un radical formyle est converti en le composé de formule générale (II) dans lequel A représente un radical (1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidèneméthyle par le même type de réaction, l'oxoindole remplaçant le bicarbonate de l'aminoguanidine.

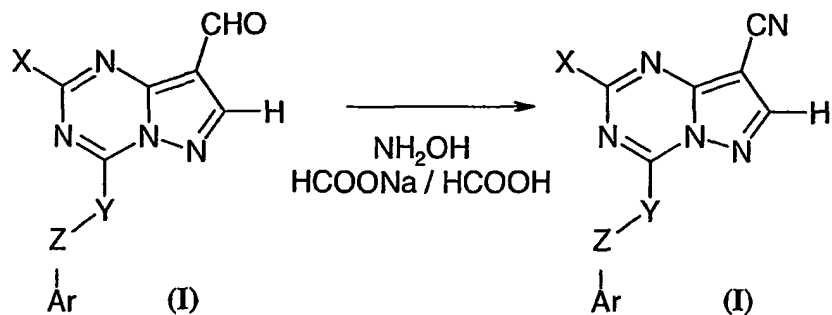


**Schéma 7**

5 Préparation des composés de formule générale (I) dans lesquels A représente un radical cyano :

Le composé de formule générale (I) dans lequel A représente un radical formyle est converti en le composé de formule générale (II) dans lequel A représente un radical cyano, schéma 8, par réaction avec l'hydroxylamine dans un mélange de formate de sodium et d'acide formique. La réaction est de préférence effectuée en chauffant.

10

**Schéma 8**

Préparation des composés de formule générale (I) dans lesquels A représente un radical nitro :

- Ces composés sont facilement préparés à partir de composés de formule générale (I) dans lesquels A représente un atome d'hydrogène par diverses méthodes de nitration, par exemple en faisant réagir ces derniers avec un mélange d'acide nitrique et d'acide sulfurique ou avec des sels nitrate inorganiques en présence d'un acide comme l'acide sulfurique (cf. Cao et coll., *Synthesis* (1998), 1724). L'introduction des autres groupes (X et Y-Z-Ar) est effectuée, de préférence après, en utilisant des procédés analogues à ceux décrits précédemment.
- 10 A moins qu'ils ne soient définis d'une autre manière, tous les termes techniques et scientifiques utilisés ici ont la même signification que celle couramment comprise par un spécialiste ordinaire du domaine auquel appartient cette invention. De même, toutes les publications, demandes de brevets, tous les brevets et toutes autres références mentionnées ici sont incorporées par référence.
- 15 Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.



## **EXEMPLES**

### **Exemple 1 : 8-bromo-4-[2-(5-méthyl-4-imidazolylméthylthio)-éthylamino]-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

Ce composé a été préparé selon la méthode décrite dans le brevet américain 4,565,815.

5 Spectrométrie de masse (Electrospray) : 416,0.

### **Exemple 2 : 8-bromo-4-{2-[[5-(diméthylamino)méthyl-2-furannyl]-méthyl]thio}éthylamino-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

Ce composé a été préparé selon la méthode décrite dans le brevet américain 4,565,815.

Spectrométrie de masse (Electrospray) : 459,1.

### **10 Exemple 3 : 8-bromo-4-(3-(1-imidazolyl-propylamino)-2-méthylthio-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

A une solution de 8-bromo-4-chloro-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (50 mg) dans un mélange de 2 ml de chloroforme et 2 ml de méthanol, on ajoute 60  $\mu$ l de 1-(3-aminopropyl)imidazole et le mélange est agité une nuit à température ambiante.

15 Après évaporation des solvants, le résidu est partagé entre le chloroforme et l'eau. La phase organique est ensuite séchée sur  $MgSO_4$ , puis, après évaporation des solvants, le résidu est soumis à une chromatographie préparatrice sur gel de silice en utilisant un mélange chloroforme / méthanol 4/1 comme éluant. La fraction appropriée est isolée, extraite avec un mélange chloroforme-méthanol et les solvants sont évaporés à sec sous vide. On obtient un solide blanc. Chromatographie sur Couche Mince (gel de silice ; chloroforme / méthanol en mélange 4/1) :  $R_f = 0,32$ . Spectrométrie de masse (Electrospray) : 368,4 ; 370,1.

*Les composés des exemples 4 à 11 sont préparés selon un mode opératoire analogue à celui de l'exemple 3.*

### **25 Exemple 4 : 8-bromo-4-[(3-pyridyl)méthylamino]-2-méthylthio-pyrazolo [1,5-a]-1,3,5-triazine**

Spectrométrie de masse (Electrospray) : 351,0 ; 353,0.

### **Exemple 5 : 8-bromo-4-(3-chloroanilino)-2-méthylthio-pyrazol [1,5-a]-1,3,5-triazine**

30 Spectrométrie de masse (Electrospray) : 369,9 ; 371,9.

**Exemple 6 : 8-bromo-2-méthylthio-4-(4-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

Spectrométrie de masse (Electrospray) : 351,0 ; 352,9.

5 **Exemple 7 : 8-bromo-2-méthylthio-4-(2-pyridyléthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

Spectrométrie de masse (Electrospray) : 365,0 ; 366,9.

**Exemple 8 : 8-bromo-2-méthylthio-4-(2-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

Solide blanc. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 351,0 ; 352,9.

10 **Exemple 9 : 8-bromo-2-méthylthio-4-(4-fluorophénylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

Solide blanc. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 367,9 ; 369,9.

**Exemple 10 : 8-bromo-2-méthylthio-4-(3-fluorophénylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

15 Solide blanc. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 367,9 ; 369,8.

**Exemple 11 : 8-bromo-2-méthylthio-4-[4-N-méthylpipérazinyl]anilino]-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

Poudre blanche. Point de fusion : 223-224 °C.

20 **Exemple 12 : 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-chloroanilino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

*12.1) 8-bromo-4-(3-chloroanilino)-2-méthylthio-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine*

25 A une solution de 8-bromo-4-(3-chloroanilino)-2-méthylthio-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (200 mg ; préparée de façon analogue à celle utilisée pour les composés des exemples 3 à 5 à partir de la 8-bromo-4-chloro-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine et de la 3-chloroaniline) dans 5 ml de chloroforme sont ajoutés 280 mg d'acide m-chloroperbenzoïque. Le mélange est agité une nuit à température ambiante. Le milieu réactionnel est dilué avec du chloroforme (10 ml) et est lavé avec une solution aqueuse de NaHSO<sub>3</sub> puis une solution aqueuse de NaHCO<sub>3</sub>. On sèche la phase

organique sur  $\text{MgSO}_4$  et évapore les solvants à sec sous vide. On obtient 200 mg d'un solide brun. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 402,0 ; 404,0.

*12.2) 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-chloroanilino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine*

- 5 A une suspension partielle de l'intermédiaire 12.1 (130 mg) dans 5 ml de chloroforme, on ajoute 2 ml de solution de R-Valinol dans du propanol (50 mg/ml). Le mélange résultant est agité une nuit à température ambiante. Après évaporation des solvants, le résidu est soumis à une chromatographie préparatrice sur gel de silice en utilisant un mélange chloroforme / acétone (9:1) comme éluant. La fraction appropriée est isolée,
- 10 extraite avec un mélange chloroforme-acétone et les solvants sont évaporés à sec sous vide. On obtient un solide brun. CCM (gel de silice ; chloroforme/acétone en mélange 9/1) :  $R_f = 0,28$ . Spectrométrie de masse (Electrospray) : 425,1 ; 427,0.

*Les composés des exemples 13 à 17 sont préparés selon un mode opératoire analogue à celui de l'exemple 12.*

- 15 **Exemple 13 : 8-bromo-2-(2-aminocyclohexylamino)-4-(3-chloroanilino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

Solide jaune pâle. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 436,1 ; 438,1.

**Exemple 14 : 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-oxido-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

- 20 Liquide jaune-brun pâle. Spectrométrie de masse = 422,1.

**Exemple 15 : 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-fluorophénylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

Spectrométrie de masse (Electrospray) : 424,9.

- Exemple 16 : 8-bromo-2-(4'-hydroxyéthylpipérazinyl)-4-(3-oxido-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**
- 25

Spectrométrie de masse (Electrospray) : 451,0.

**Exemple 17 : 8-bromo-2-(4'-hydroxyéthylpipérazinyl)-4-(3-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

Spectrométrie de masse (Electrospray) : 435,0.

**Exemple 18 : 2,4-bis-(3-pyridylméthylamino)-8-bromo-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

A une solution de 8-bromo-4-chloro-2-méthylthio-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (270 mg) dans 10 ml de chloroforme sont ajoutés 430 mg d'acide m-chloroperbenzoïque. Le mélange est agité une heure à température ambiante. 4 équivalents de 3-aminométhylpyridine sont ajoutés et le mélange est agité une nuit à température ambiante. Après dilution avec du chloroforme (20 ml) et lavage avec de l'eau, la phase organique récupérée est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ . Après évaporation des solvants, le résidu est soumis à une chromatographie préparatrice sur gel de silice en utilisant un mélange chloroforme / méthanol 95/5 comme éluant. La fraction appropriée est isolée, extraite avec un mélange chloroforme – méthanol et les solvants sont évaporés à sec sous vide. On obtient un solide jaune. CCM (gel de silice ; chloroforme / méthanol en mélange 9/1) :  $R_f = 0,33$ . Spectrométrie de masse (Electrospray) : 411,2 ; 413,2.

**Exemple 19 : 2,4-bis-(2-pyridylméthylamino)-8-bromo-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

Ce composé est préparé selon un mode opératoire analogue à celui décrit pour l'exemple 17. Solide jaune. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 383,1 ; 385,1.

**Exemple 20 : 8-acétyl-4-(3-pyridylméthylamino)-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

A une solution de 2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)-pyrazolo-[1,5-a]-1,3,5-triazine (110 mg) dans 15 ml de dichlorométhane, on ajoute successivement 213 mg  $\text{AlCl}_3$ , puis 90  $\mu\text{l}$  de chlorure d'acétyle. Le mélange est porté à reflux durant 4 heures. Après dilution avec du chloroforme (20 ml), le mélange est acidifié avec HCl dilué, puis basifié avec une solution aqueuse de  $\text{NaHCO}_3$ , et la phase organique récupérée est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ . Les solvants sont éliminés par évaporation à sec sous vide. Le résidu est soumis à une chromatographie préparatrice sur gel de silice en utilisant un mélange chloroforme / acétone (9:1) comme éluant. Les portions appropriées sont isolées, extraites avec un mélange chloroforme-méthanol et les solvants sont éliminés par évaporation à sec sous vide. On obtient 65 mg d'un solide blanc. CCM (gel de silice ; chloroforme / acétone en mélange 9/1) :  $R_f = 0,18$ . Spectrométrie de masse (Electrospray) : 315,1.

**Exemple 21 : 8-diméthylaminométhyl-4-(3-pyridylméthylamino)-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

Une solution de 2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (50 mg) et de chlorure de (chlorométhylène)-diméthylammonium (2 équivalents) dans un mélange d'acétonitrile et de diméthylformamide (4:1 ; 10 ml) porté à reflux durant 4 heures. Les solvants sont éliminés par évaporation à sec sous vide. Le résidu est dissous dans 20 ml d'éthanol et traité avec un excès de NaBH<sub>4</sub>. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, de l'acide acétique est ajouté au mélange réactionnel pour décomposer le réactif en excès. Après élimination sous vide des solvants, le résidu est partagé entre CHCl<sub>3</sub> et de l'eau. La phase organique récupérée est séchée sur MgSO<sub>4</sub>. Après élimination des solvants, le résidu est soumis à une chromatographie préparatrice sur gel de silice en utilisant un mélange chloroforme-méthanol (3:1) comme éluant. Les portions appropriées sont isolées et extraites avec un mélange chloroforme-méthanol et les solvants sont éliminés par évaporation à sec sous vide. On obtient 19 mg d'une poudre ocre. CCM (gel de silice ; chloroforme / méthanol en mélange 3/1) : R<sub>f</sub> = 0,19. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 330,1.

**Exemple 22 : 8-formyl-4-(3-pyridylméthylamino)-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

De la 2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (100 mg) et du chlorure de (chlorométhylène)-diméthylammonium (4 équivalents) dans un mélange acétonitrile-diméthylformamide (4:1 ; 50 ml) est porté à reflux durant 2 heures. Après évaporation des solvants, le résidu est dissous dans du tétrahydrofurane (50 ml) et 25 ml d'une solution aqueuse 0,5M d'acétate de sodium. Après 4 heures d'agitation à température ambiante, la plus grande partie du tétrahydrofurane est éliminée sous vide. Le résidu concentré est partagé entre du chloroforme et de l'eau. La phase organique récupérée est ensuite séchée sur MgSO<sub>4</sub> et les solvants sont sous vide pour donner la 8-formyl-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine. CCM (gel de silice ; mélange chloroforme / méthanol = 9/1) : R<sub>f</sub> = 0,5. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 301,0.

**Exemple 23 : 8-morpholinométhyl-4-(3-pyridylméthylamino)-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

A une solution de 8-formyl-4-(3-pyridylméthylamino)-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (90 mg) et de morpholine (52 mg) dans 40 ml de dichloroéthylène

contenant 1% d'acide acétique, on ajoute des tamis moléculaires 3Å (0,5 g) et Na(OAc)<sub>3</sub>BH (134 mg). Le mélange obtenu est agité pendant une nuit à température ambiante. Le mélange réactionnel est filtré et le filtrat dilué avec du chloroforme (50 ml). La solution résultante est ensuite lavée avec une solution aqueuse de NaHCO<sub>3</sub>,  
5 et une solution aqueuse de NaCl avant d'être séchée sur MgSO<sub>4</sub>. Après évaporation des solvants, le résidu est soumis à une chromatographie préparatrice sur gel de silice en utilisant un mélange chloroforme / méthanol (9:1) comme éluant. Les portions appropriées sont isolées et extraites avec un mélange chloroforme-méthanol et les solvants sont éliminés par évaporation à sec sous vide. On obtient 26 mg d'un solide  
10 blanchâtre. CCM (gel de silice ; mélange chloroforme / méthanol = 9/1) : R<sub>f</sub> = 0,19. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 372,2.

**Exemple 24 : 8-[(1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidèneméthyl]-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

Un mélange de 8-formyl-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-  
15 1,3,5-triazine (70 mg), d'oxoindole (64 mg) et d'une goutte de pipéridine dans 50 ml d'éthanol est porté à reflux pendant 7 heures. Après retour à température ambiante, un solide jaune est récupéré par filtration et séché. CCM (gel de silice ; mélange chloroforme / méthanol = 9/1 : R<sub>f</sub> = 0,49). Spectrométrie de masse (Electrospray) : 416,2.

20 **Exemple 25 : 8-(guanidinoaminométhylène)-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

Ce composé est préparé selon un mode opératoire analogue à celui décrit pour l'exemple 24, l'oxoindole étant remplacé par le bicarbonate de l'aminoguanidine. Solide brun. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 359,2.

25 **Exemple 26 : 8-bromo-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

Ce composé est préparé selon un mode opératoire analogue à celui décrit pour l'intermédiaire 12.1. Poudre jaune foncé. Point de fusion : 70-71 °C.

30 **Exemple 27 : 8-bromo-2-méthylthio-4-(3-chloroanilino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

Il s'agit de l'intermédiaire 12.1.

**Exemple 28 : 8-[(1,3-dihydro-2-oxindol)-3-ylidèneméthyl]-2-méthylthio-4-[3-(1-imidazolyl)propylamino]pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

Ce composé est préparé selon un mode opératoire analogue à celui décrit pour l'exemple 24, la 8-formyl-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine étant remplacée par la 8-formyl-2-méthylthio-4-(3-(1-imidazolyl)propylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine. Solide jaune. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 433,2.

**Exemple 29 : 8-cyano-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

Ce composé est préparé en chauffant à reflux un mélange contenant le composé de l'exemple 22 (1 équivalent), du chlorhydrate d'hydroxylamine (2 équivalents), du formate de sodium (10 équivalents) et de l'acide formique (100 équivalents) (cf. *J. Chem. Soc.* (1965), 1564). Solide jaune pâle. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 298,2.

**Exemple 30 : 8-(N-méthylpipérazinométhyl)-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

Ce composé est préparé selon un mode opératoire analogue à celui décrit pour l'exemple 23, la morpholine étant remplacée par la N-méthylpipérazine. Solide brun. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 385,4 ; 386,4.

**Exemple 31 : 2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

A une solution de 4-chloro-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (2,0 g) dans 40 ml de chloroforme et 14 ml de méthanol, on ajoute de la 3-aminométhylpyridine (3,0 g). Le mélange obtenu est agité pendant une nuit à température ambiante. Après évaporation des solvants à sec sous vide, le résidu est partagé entre du chloroforme et de l'eau. La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et les solvants sont évaporés à sec sous vide. Le mélange résiduel est soumis à une chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange chloroforme / méthanol (19:1) comme éluant. Les portions appropriées sont isolées et les solvants sont éliminés par évaporation à sec sous vide. On obtient 1,47 g d'un solide blanc. CCM (gel de silice ; mélange chloroforme / méthanol = 19/1) :  $R_f$  = 0,58. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 273,1.

**Exemple 32 : 2-méthylthio-8-nitro-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazol [1,5-a]-1,3,5-triazine**

Du nitrate cuprique (70 mg) est ajouté à une suspension de 2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (50 mg ; composé de l'exemple 31) dans 6 ml d'anhydride acétique. Le mélange est agité à température ambiante pendant une nuit avant d'être partagé entre du chloroforme et une solution aqueuse saturée en NaHCO<sub>3</sub>. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> et les solvants sont évaporés à sec sous vide. Le résidu est soumis à une chromatographie préparatrice sur gel de silice en utilisant un mélange chloroforme-méthanol (15:1) comme éluant. La fraction appropriée est isolée et extraite avec le mélange chloroforme méthanol. Une fois les solvants évaporés à sec sous vide, on obtient le produit attendu sous la forme d'un solide blanchâtre. Chromatographie sur couche mince (gel de silice ; mélange chloroforme-méthanol 9:1) : R<sub>f</sub> = 0,46. Spectrométrie de masse (Electrospray) : 318,1.

**Exemple 33 : 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

**33.1) 8-bromo-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

A une solution de chlorhydrate de 8-bromo-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine (100 mg) dans un mélange éthanol-eau (1:1 ; 50 ml), on ajoute 100 mg d'oxone. Après 15 minutes, on dilue le mélange avec de l'eau (20 ml), on ajoute NaHCO<sub>3</sub> afin de rendre le milieu basique et on extrait avec un mélange chloroforme-méthanol (9:1). La phase organique est séchée (MgSO<sub>4</sub>) et les solvants sont éliminés pour donner le produit attendu sous forme d'un solide jaune pâle (100 mg). Spectrométrie de masse (Electrospray) : 367,2 ; 369,2.

**33.2) 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine**

Un mélange de l'intermédiaire 33.1 (100 mg) et de R-valinol (2 éq. ; 60 mg) dans 3 ml de CH<sub>3</sub>CN est porté à reflux pendant 3 heures. Après évaporation des solvants, le résidu est repris dans un mélange chloroforme-méthanol (9:1 ; 30 ml), lavé avec une solution aqueuse saturée en NaCl puis séché sur MgSO<sub>4</sub>. Les solvants sont éliminés par évaporation à sec sous vide et le résidu est soumis à une chromatographie préparatrice sur gel de silice en utilisant un mélange chloroforme-méthanol (19:1) comme éluant. La fraction appropriée est isolée et extraite à l'aide du mélange chloroforme-méthanol. Les



solvants sont éliminés par évaporation à sec sous vide. Le produit attendu est obtenu sous la forme d'un solide amorphe blanchâtre (50 mg). Chromatographie sur couche mince (gel de silice ; mélange chloroforme-méthanol 9:1) :  $R_f = 0,32$ . Spectrométrie de masse (Electrospray) : 406,2 ; 408,2.

## 5 Etude pharmacologique des composés de l'invention

### *Méthodes employées*

#### *Mesure de l'état de phosphorylation de l'histone H1 par le complexe cycline B1 / cdc2 :*

L'activité du complexe cycline B/ kinase cycline dépendante 1 (CDK1 = cdc2) est évaluée par la phosphorylation d'une histone H1 par de l'ATP-33 et non plus par de  
10 l'ATP-32 comme précédemment (Alessi et coll., *Exp.Cell Res.* (1998), **245**, 8-18 ; Baratte et coll., *Anticancer Res.* (1992), **12**, 873-880 ; Glab et coll., *FEBS Lett.* (1994), **353**, 207-211). L'apparition d'histone H1 phosphorylée en présence d'inhibiteurs de l'enzyme CDK1 est déterminée par comptage de la radioactivité. Le complexe cycline B/CDK1, isolé à partir d'oocytes d'étoiles de mer (*Marthasterias glacialis*) est purifié par  
15 chromatographie d'affinité puis est élué avec NaCl 0,2 M. Du glycérol à la concentration finale à 20%, v/v est ajouté à l'enzyme purifiée avant le stockage à -80 °C (Meijer et Kim, *Methods Enzymol.* (1997), **283**, 113-128). La réaction est réalisée en plaques 96 puits sous un volume final de 30  $\mu$ l. Chaque réaction contient 5  $\mu$ l d'histone H1 à 5 mg/ml en concentration finale (Sigma, H5505, Saint Quentin en  
20 Yvelines, France), 16  $\mu$ l de tampon composé de  $\beta$ -glycérophosphate 60 mM (Sigma, G6251, Saint Quentin en Yvelines, France), p-nitrophényl phosphate 30 mM (Sigma, N6260, Saint Quentin en Yvelines, France), MOPS 25 mM (Sigma M5789, Saint Quentin en Yvelines, France), dithiothréitol 1 mM (Sigma D9779, Saint Quentin en Yvelines, France), EGTA 5 mM (Sigma E8145, Saint Quentin en Yvelines, France),  
25 orthovanadate de sodium 0,1mM (Sigma S6508, Saint Quentin en Yvelines, France),  $MgCl_2$  15 mM (Sigma M8286, Saint Quentin en Yvelines, France) et 1  $\mu$ l du complexe Cycline B/CDK1 (activité finale : 1,5 pmol d'ATP incorporées en 1 minute par 1  $\mu$ l de kinase). L'inhibiteur en concentration croissante est ajouté sous un volume de 3  $\mu$ l. La réaction démarre par l'ajout de 5  $\mu$ l d'une solution d'ATP contenant 4  $\mu$ l d'ATP $\gamma$ 33  
30 (370 MBq/mmol, Amersham BF1000, Les Ulis, France), 90  $\mu$ l d'ATP froid 1 mM

(Sigma A7699, Saint Quentin en Yvelines, France) dilués dans 906  $\mu$ l du tampon décrit ci-dessus.

Les plaques sont incubées pendant 10 minutes à 30 °C. Le milieu réactionnel est récupéré sur des plaques 96 puits de filtration en phosphocellulose P81 (Unifilter  
5 Polyftronics Whatman 7700-0512, Rungis, France) et lavé avec du TCA 1% sur un collecteur (Filtermate Harvester, Packard, Rungis, France). Après séchage du filtre, le scintillant Microscint® 0 (Packard, 6016311, Rungis, France) est distribué dans tous les puits. La radioactivité est lue dans un compteur à scintillation pour microplaques Topcount® (Packard, Rungis, France). Les résultats sont exprimés sous la valeur de la  
10 concentration d'inhibiteur inhibant 50% de la réaction enzymatique.

*Mesure de l'activité inhibitrice de la glycogène synthase kinase-3 $\beta$ :*

Ce test peut être effectué comme décrit dans Leclerc et coll., *J. Biol. Chem.*, septembre 2000.

*Caractérisation de l'activité antiproliférative :*

15 A titre d'exemple, on étudiera l'effet d'un traitement sur deux lignées de cellules humaines Mia-Paca2 et DU145 par les composés des exemples 1 à 33 décrits précédemment. Les lignées cellulaires DU145 (cellules humaines de cancer de la prostate) et Mia-PaCa2 (cellules humaines de cancer du pancréas) ont été acquises  
auprès de American Tissue Culture Collection (Rockville, Maryland, USA). Les  
20 cellules placées dans 95  $\mu$ l de milieu Eagle modifié de Dulbecco (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, France) complété avec 10% de sérum foetal de veau inactivé par chauffage (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, France), 100 unités/l de pénicilline et 100 $\mu$ g/ml/l streptomycine (Gibco-Brl, 10378-057, Cergy-Pontoise, France), et 2 mM de glutamine (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, France) ont étéensemencées sur une plaque de 96 puits au  
25 jour 0. Les cellules ont été traitées au jour 1 pendant 96 heures avec 5  $\mu$ l de chacun des composés à des concentrations croissantes de 0 à 25  $\mu$ M en concentration finale. A la fin de cette période, la quantification de la prolifération cellulaire est évaluée par test colorimétrique en se basant sur le clivage du sel de tétrazolium WST1 par les déhydrogénases mitochondriales dans les cellules viables conduisant à la formation de  
30 formazan (Boehringer Mannheim, Meylan, France). Ces tests sont effectués en double avec 8 déterminations par concentration testée. Pour chaque composé à tester, les valeurs incluses dans la partie linéaire de la sigmoïde ont été retenues pour une analyse en régression linéaire et utilisées pour estimer la concentration inhibitrice  $CI_{50}$ . Les produits sont solubilisés dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) à  $10^{-2}$  M et utilisés en  
35 culture avec 0,5% DMSO en final.

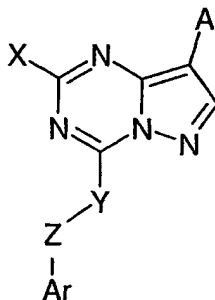
*Résultats :*

Les composés de la présente invention ont été testés selon le test cycline B/ kinase cycline-dépendante 1 décrit précédemment. Tous les composés testés ont montré une inhibition significative de l'activité de la cycline B/ kinase cycline-dépendante 1  
5 (CDK1 = cdc2).

Les composés de la présente invention ont de plus été testés selon les tests relatifs à l'activité antiproliférative décrits précédemment, leurs activités étant comparées à celle de la Roscovitine. Tous les composés testés de la présente invention ont montré une activité antiproliférative supérieure à celle de la Roscovitine en ce qui concerne les  
10 cellules Mia-PaCa2. En outre, tandis qu'aucune activité antiproliférative en ce qui concerne les cellules DU-145 n'était observée avec la Roscovitine, de nombreux composés testés de la présente invention ont montré une activité antiproliférative vis-à-vis de ces cellules également.

## Revendications

### 1. Utilisation d'un composé de formule générale (I)



(I)

sous forme racémique, d'énantiomère ou toute combinaison de ces formes, dans laquelle

- 5 A représente un atome d'hydrogène, un atome halogène, un radical formyle, cyano, nitro, guanidinoaminométhylène, (1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidèneméthyle, alkylcarbonyl, aralkylcarbonyl ou hétéroaralkylcarbonyl, ou encore un radical -L-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> dans lequel L représente un radical alkylène et R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> sont choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ou R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> pris  
10 ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de -CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>3</sup>-, -S- et -O-, R<sup>3</sup> représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

- X représente un atome d'hydrogène, un radical alkylthio, aralkylthio, alkylthioxo ou  
15 aralkylthioxo, ou encore un radical NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> dans lequel R<sup>4</sup> représente un radical alkyle, un radical hydroxyalkyle, un radical cycloalkyle éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle, hydroxy et amino, un radical aralkyle dont le radical aryle est éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis parmi un atome halogène, le radical cyano, le radical nitro et les radicaux alkyle ou alkoxy, ou encore R<sup>4</sup>  
20 représente un radical hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, le radical hétéroaryle des radicaux hétéroaryle ou hétéroarylalkyle étant éventuellement substitué par un ou des radicaux alkyle et R<sup>5</sup> représente un atome d'hydrogène, ou alors R<sup>4</sup> et R<sup>5</sup> pris ensemble avec

l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NR}^6-$ ,  $-\text{S}-$  et  $-\text{O}-$ ,  $\text{R}^6$  représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou hydroxyalkyle ;

5 Y représente  $\text{NH}$  ou un atome d'oxygène ;

Z représente une liaison ou un radical alkyle ou alkylthioalkyle ; et

Ar représente un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des radicaux choisis indépendamment parmi un atome halogène, le radical cyano, le radical nitro, un radical alkyle ou alkoxy et un radical  $\text{NR}^7\text{R}^8$  dans lequel  $\text{R}^7$  et  $\text{R}^8$  10 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou  $\text{R}^7$  et  $\text{R}^8$  pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NR}^9-$ ,  $-\text{S}-$  et  $-\text{O}-$ ,  $\text{R}^9$  représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

15 ou encore Ar représente un radical aryle hétérocyclique comptant 5 ou 6 chaînons et dont le ou les hétéroatomes sont choisis parmi des atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre, lesdits hétéroatomes pouvant éventuellement être oxydés et ledit radical aryle hétérocyclique pouvant être éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis indépendamment parmi les radicaux alkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle et 20 dialkylaminoalkyle ;

ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé pour préparer un médicament destiné à inhiber les kinases dépendantes des cyclines (CDK).

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que :

- A représente un atome d'hydrogène, un atome halogène, un radical formyle, cyano, 25 nitro, guanidinoaminométhylényle, (1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidèneméthyle, alkylcarbonyle ou aralkylcarbonyle, ou encore un radical  $-\text{L}-\text{NR}^1\text{R}^2$  dans lequel L représente un radical alkylène et  $\text{R}^1$  et  $\text{R}^2$  sont choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ou  $\text{R}^1$  et  $\text{R}^2$  pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons 30 complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NR}^3-$ ,  $-\text{S}-$  et  $-\text{O}-$ ,  $\text{R}^3$  représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

- 5      ○ X représente un atome d'hydrogène, un radical alkylthio ou alkylthioxo, ou encore  
 un radical  $\text{NR}^4\text{R}^5$  dans lequel  $\text{R}^4$  représente un radical alkyle, un radical  
 hydroxyalkyle, un radical cycloalkyle éventuellement substitué par un ou des  
 radicaux amino, un radical aralkyle dont le radical aryle est éventuellement substitué  
 10    par un ou des radicaux choisis parmi un atome halogène et les radicaux alkyle ou  
 alkoxy, ou encore  $\text{R}^4$  représente un radical hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, le radical  
 hétéroaryle des radicaux hétéroaryle ou hétéroarylalkyle étant éventuellement  
 substitué par un ou des radicaux alkyle et  $\text{R}^5$  représente un atome d'hydrogène, ou  
 alors  $\text{R}^4$  et  $\text{R}^5$  pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un  
 15    hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis  
 indépendamment parmi le groupe composé de  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NR}^6-$ ,  $-\text{S}-$  et  $-\text{O}-$ ,  $\text{R}^6$   
 représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène  
 ou un radical alkyle ou hydroxyalkyle.

15    3. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le composé utilisé est  
 choisi parmi les composés suivants :

- 8-bromo-4-[2-(5-méthyl-4-imidazolylméthylthio)-éthylamino]-  
2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-4-{2-[5-(diméthylamino)méthyl-2-furannyl]-méthyl}thio}éthylamino-  
2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 20    - 8-bromo-4-(3-(1-imidazolyl-propylamino)-2-méthylthio-pyrazolo[1,5-a]-  
1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-4-[(3-pyridyl)méthylamino]-2-méthylthio-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-4-(3-chloroanilino)-2-méthylthio-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-méthylthio-4-(4-pyridyl)méthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 25    - 8-bromo-2-méthylthio-4-(2-pyridyléthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-méthylthio-4-(2-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-méthylthio-4-(4-fluorophénylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-méthylthio-4-(3-fluorophénylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-méthylthio-4-[4-N-méthylpipérazinyl]anilino]-pyrazolo[1,5-a]-  
30    1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-chloroanilino)-pyrazolo[1,5-a]-  
1,3,5-triazine ;

- 8-bromo-2-(2-aminocyclohexylamino)-4-(3-chloroanilino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-oxido-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 5 - 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-fluorophénylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-(4'-hydroxyéthylpipérazinyl)-4-(3-oxido-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-(4'-hydroxyéthylpipérazinyl)-4-(3-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 10 - 2,4-bis-(3-pyridylméthylamino)-8-bromo-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 2,4-bis-(2-pyridylméthylamino)-8-bromo-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-acétyl-4-(3-pyridylméthylamino)-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-diméthylaminométhyl-4-(3-pyridylméthylamino)-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 15 - 8-formyl-4-(3-pyridylméthylamino)-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-morpholinométhyl-4-(3-pyridylméthylamino)-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-[(1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidèneméthyl]-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 20 - 8-(guanidinoaminométhylène)-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-méthylthio-4-(3-chloroanilino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 25 - 8-[(1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidèneméthyl]-2-méthylthio-4-(3-(1-imidazolyl)propylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-cyano-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-(N-méthylpipérazinométhyl)-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 30 - 2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 2-méthylthio-8-nitro-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;

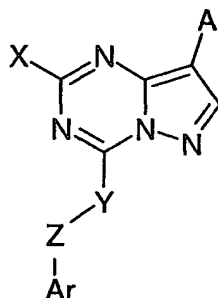
- 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;

et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

4. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le médicament  
5 préparé est destiné à traiter une maladie / un désordre / un phénomène naturel choisi(e)  
parmi le groupe composé des maladies / désordres / phénomènes naturels suivants : la  
prolifération tumorale, la prolifération des cellules normales, l'alopécie spontanée,  
l'alopécie induite par des produits exogènes, l'alopécie radio-induite, l'apoptose  
spontanée ou induite des cellules normales, la méiose, la fécondation, la maturation des  
10 oocytes, les infections virales ou rétrovirales, les maladies neurodégénératives, la  
prolifération de parasites et les myopathies.

5. Utilisation selon la revendication 4, caractérisée en ce que le médicament préparé est  
destiné à traiter une pathologie choisie parmi le groupe composé des pathologies  
suivantes : la prolifération tumorale, la prolifération des cellules normales et les  
15 tauopathies.

6. A titre de médicament, un composé de formule générale (II)



(II)

sous forme racémique, d'énantiomère ou toute combinaison de ces formes, dans laquelle

A représente un radical formyle, cyano, nitro, guanidinoaminométhylène, (1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidèneméthyle, alkylcarbonyle, aralkylcarbonyle ou  
20 hétéroaralkylcarbonyle, ou encore un radical -L-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> dans lequel L représente un  
radical alkylène et R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> sont choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène  
et un radical alkyle ou R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment  
un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis  
25 indépendamment parmi le groupe composé de -CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>3</sup>-, -S- et -O-, R<sup>3</sup> représentant



indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

X représente un atome d'hydrogène, un radical alkylthio, aralkylthio, alkylthioxo ou aralkylthioxo, ou encore un radical  $\text{NR}^4\text{R}^5$  dans lequel  $\text{R}^4$  représente un radical alkyle, un radical hydroxyalkyle, un radical cycloalkyle éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle, hydroxy et amino, un radical aralkyle dont le radical aryle est éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis parmi un atome halogène, le radical cyano, le radical nitro et les radicaux alkyle ou alkoxy, ou encore  $\text{R}^4$  représente un radical hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, le radical hétéroaryle des radicaux hétéroaryle ou hétéroarylalkyle étant éventuellement substitué par un ou des radicaux alkyle et  $\text{R}^5$  représente un atome d'hydrogène, ou alors  $\text{R}^4$  et  $\text{R}^5$  pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NR}^6-$ ,  $-\text{S}-$  et  $-\text{O}-$ ,  $\text{R}^6$  représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou hydroxyalkyle ;

Y représente NH ou un atome d'oxygène ;

Z représente une liaison ou un radical alkyle ou alkylthioalkyle ; et

Ar représente un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des radicaux choisis indépendamment parmi un atome halogène, le radical cyano, le radical nitro, un radical alkyle ou alkoxy et un radical  $\text{NR}^7\text{R}^8$  dans lequel  $\text{R}^7$  et  $\text{R}^8$  représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou  $\text{R}^7$  et  $\text{R}^8$  pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NR}^9-$ ,  $-\text{S}-$  et  $-\text{O}-$ ,  $\text{R}^9$  représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou encore Ar représente un radical aryle hétérocyclique comptant 5 ou 6 chaînons et dont le ou les hétéroatomes sont choisis parmi des atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre, lesdits hétéroatomes pouvant éventuellement être oxydés et ledit radical aryle hétérocyclique pouvant être éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis indépendamment parmi les radicaux alkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle et dialkylaminoalkyle ;

étant entendu toutefois que lorsque A ne représente pas un radical cyano, nitro ou guanidinoaminométhylène alors :

- soit Z représente un radical alkyle ou thioalkyle ;

- soit X représente un radical  $\text{NR}^4\text{R}^5$  dans lequel  $\text{R}^4$  représente un radical aralkylthio, aralkylthioxo ou hydroxyalkyle, l'un des radicaux alkyle, alkylthio ou alkylthioxo comptant de 2 à 5 atomes de carbone, un radical cycloalkyle éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle, hydroxy et amino, un radical aralkyle dont le radical aryle est éventuellement substitué par un ou des radicaux choisis parmi un atome halogène et les radicaux alkyle ou alkoxy, ou encore  $\text{R}^4$  représente un radical hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, le radical hétéroaryle des radicaux hétéroaryle ou hétéroarylalkyle étant éventuellement substitué par un ou des radicaux alkyle et  $\text{R}^5$  représente un atome d'hydrogène, ou alors  $\text{R}^4$  et  $\text{R}^5$  pris ensemble avec l'atome d'azote qui les porte forment un hétérocycle de 5 à 7 chaînons, les chaînons complémentaires étant choisis indépendamment parmi le groupe composé de  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NR}^6-$ ,  $-\text{S}-$  et  $-\text{O}-$ ,  $\text{R}^6$  représentant indépendamment à chaque fois qu'il intervient un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou hydroxyalkyle ;
- ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé.

7. Médicament caractérisé en ce qu'il s'agit d'un composé choisi parmi les composés suivants :

- 8-bromo-4-(3-(1-imidazolyl-propylamino)-2-méthylthio-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-4-[(3-pyridyl)méthylamino]-2-méthylthio-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-4-(3-chloroanilino)-2-méthylthio-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-méthylthio-4-(4-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-méthylthio-4-(2-pyridyléthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-méthylthio-4-(2-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-méthylthio-4-(4-fluorophénylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-méthylthio-4-(3-fluorophénylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-méthylthio-4-[4-N-méthylpipérazinyl]anilino]-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-chloroanilino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-(2-aminocyclohexylamino)-4-(3-chloroanilino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;

- 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-oxido-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-fluorophénylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 5 - 8-bromo-2-(4'-hydroxyéthylpipérazinyl)-4-(3-oxido-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-(4'-hydroxyéthylpipérazinyl)-4-(3-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 2,4-bis-(3-pyridylméthylamino)-8-bromo-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 10 - 2,4-bis-(2-pyridylméthylamino)-8-bromo-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-acétyl-4-(3-pyridylméthylamino)-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-diméthylaminométhyl-4-(3-pyridylméthylamino)-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-formyl-4-(3-pyridylméthylamino)-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 15 - 8-morpholinométhyl-4-(3-pyridylméthylamino)-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-[(1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidèneméthyl]-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-(guanidinoaminométhylène)-2-méthylthio-
- 20 4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-méthylthio-4-(3-chloroanilino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-[(1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidèneméthyl]-2-méthylthio-
- 4-(3-(1-imidazolyl)propylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 25 - 8-cyano-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-(N-méthylpipérazinométhyl)-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 2-méthylthio-8-nitro-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 30 - 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;

et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

8. A titre de produit industriel nouveau, un composé de formule générale (III) telle que définie dans la revendication 6 ou un sel d'un tel composé.

9. Produit caractérisé en ce qu'il s'agit d'un composé choisi parmi les composés  
5 suivants :

- 8-bromo-4-(3-(1-imidazolyl-propylamino)-2-méthylthio-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-4-[(3-pyridyl)méthylamino]-2-méthylthio-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-4-(3-chloroanilino)-2-méthylthio-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 10 - 8-bromo-2-méthylthio-4-(4-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-méthylthio-4-(2-pyridyléthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-méthylthio-4-(2-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-méthylthio-4-(4-fluorophénylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-méthylthio-4-(3-fluorophénylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 15 - 8-bromo-2-méthylthio-4-[4-N-méthylpipérazinyl]anilino]-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-chloroanilino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-(2-aminocyclohexylamino)-4-(3-chloroanilino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 20 - 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-oxido-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-fluorophénylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 25 - 8-bromo-2-(4'-hydroxyéthylpipérazinyl)-4-(3-oxido-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-(4'-hydroxyéthylpipérazinyl)-4-(3-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 2,4-bis-(3-pyridylméthylamino)-8-bromo-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 30 - 2,4-bis-(2-pyridylméthylamino)-8-bromo-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;

- 8-acétyl-4-(3-pyridylméthylamino)-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-diméthylaminométhyl-4-(3-pyridylméthylamino)-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-formyl-4-(3-pyridylméthylamino)-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 5 - 8-morpholinométhyl-4-(3-pyridylméthylamino)-2-méthylthiopyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-[(1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidèneméthyl]-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-(guanidinoaminométhylène)-2-méthylthio-
- 10 4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-bromo-2-méthylthio-4-(3-chloroanilino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-[(1,3-dihydro-2-oxoindol)-3-ylidèneméthyl]-2-méthylthio-4-(3-(1-imidazolyl)propylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 15 - 8-cyano-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 8-(N-méthylpipérazinométhyl)-2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 2-méthylthio-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 2-méthylthio-8-nitro-4-(3-pyridylméthylamino)pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;
- 20 - 8-bromo-2-(1R-isopropyl-2-hydroxyéthylamino)-4-(3-pyridylméthylamino)-pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ;

et les sels de ces composés.

10. Composition pharmaceutique comportant, à titre de principe actif, un composé de formule générale (III) telle que définie dans la revendication 6, ou un sel
- 25 pharmaceutiquement acceptable d'un de ces derniers.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 01/04048

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>IPC 7 C07D487/04 //(C07D487/04,251:00,231:00)   |  |  |
|---|--|--|
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC   |  |  |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>IPC 7 C07D A61K A61P  |  |  |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched   |  |  |
| Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)<br>EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data   |  |  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>   |  |  |
| Category *  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages           | Relevant to claim No.  |
| A   | EP 0 915 093 A (OTSUKA PHARMA CO LTD)<br>12 May 1999 (1999-05-12)<br>claims 1,6; table 2     | 6,8  |
| A   | WO 99 02162 A (NEWCASTLE UNIVERSITY<br>VENTURES) 21 January 1999 (1999-01-21)<br>claims 1,28 | 1  |
| A   | WO 98 05335 A (CV THERAPEUTICS INC)<br>12 February 1998 (1998-02-12)<br>claim 1; example 6   | 1  |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.  |  |  |
| * Special categories of cited documents :<br>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>*E* earlier document but published on or after the International filing date<br>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.<br>* & document member of the same patent family |  |  |
| Date of the actual completion of the international search<br><br>21 May 2002  |  | Date of mailing of the International search report<br><br>27/05/2002 |
| Name and mailing address of the ISA<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax (+31-70) 340-3018   |  | Authorized officer<br><br>Alfaro Faus, I                             |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01/04048

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0915093                                | A | 12-05-1999          | AU 716633 B2               | 02-03-2000          |
|   |   |                     | AU 2977897 A               | 05-01-1998          |
|   |   |                     | EP 0915093 A1              | 12-05-1999          |
|   |   |                     | US 6166016 A               | 26-12-2000          |
|   |   |                     | CA 2257222 A1              | 11-12-1997          |
|   |   |                     | CN 1221419 A ,B            | 30-06-1999          |
|   |   |                     | WO 9746560 A1              | 11-12-1997          |
| WO 9902162                                | A | 21-01-1999          | AU 744986 B2               | 07-03-2002          |
|   |   |                     | AU 8234298 A               | 08-02-1999          |
|   |   |                     | EP 1017394 A1              | 12-07-2000          |
|   |   |                     | WO 9902162 A1              | 21-01-1999          |
|   |   |                     | JP 2001509483 T            | 24-07-2001          |
|   |   |                     | US 6303618 B1              | 16-10-2001          |
| WO 9805335                                | A | 12-02-1998          | US 5866702 A               | 02-02-1999          |
|   |   |                     | AU 731778 B2               | 05-04-2001          |
|   |   |                     | AU 3900097 A               | 25-02-1998          |
|   |   |                     | BR 9710801 A               | 27-11-2001          |
|   |   |                     | CN 1231611 A               | 13-10-1999          |
|   |   |                     | EP 1021186 A1              | 26-07-2000          |
|   |   |                     | HU 9902414 A2              | 28-04-2001          |
|   |   |                     | JP 2000515550 T            | 21-11-2000          |
|   |   |                     | NO 990466 A                | 25-03-1999          |
|   |   |                     | NZ 334061 A                | 25-08-2000          |
|   |   |                     | PL 331408 A1               | 19-07-1999          |
|   |   |                     | TR 9900683 T2              | 21-01-2002          |
|   |   |                     | WO 9805335 A1              | 12-02-1998          |
|   |   |                     | US 2002032327 A1           | 14-03-2002          |
|   |   |                     | US 2002035252 A1           | 21-03-2002          |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

nde Internationale No

PCT/FR 01/04048

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D487/04 //(C07D487/04,251:00,231:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie * | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents       | no. des revendications visées |
|-------------|--|-------------------------------|
| A           | EP 0 915 093 A (OTSUKA PHARMA CO LTD)<br>12 mai 1999 (1999-05-12)<br>revendications 1,6; tableau 2   | 6,8                           |
| A           | WO 99 02162 A (NEWCASTLE UNIVERSITY<br>VENTURES) 21 janvier 1999 (1999-01-21)<br>revendications 1,28 | 1                             |
| A           | WO 98 05335 A (CV THERAPEUTICS INC)<br>12 février 1998 (1998-02-12)<br>revendication 1; exemple 6    | 1                             |

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

21 mai 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

27/05/2002

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Alfaro Faus, I



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

ande internationale No

PCT/FR 01/04048

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche |   | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|---|---|------------------------|---|------------------------|
| EP 0915093                                      | A | 12-05-1999             | AU 716633 B2                            | 02-03-2000             |
|   |   |                        | AU 2977897 A                            | 05-01-1998             |
|   |   |                        | EP 0915093 A1                           | 12-05-1999             |
|   |   |                        | US 6166016 A                            | 26-12-2000             |
|   |   |                        | CA 2257222 A1                           | 11-12-1997             |
|   |   |                        | CN 1221419 A ,B                         | 30-06-1999             |
|   |   |                        | WO 9746560 A1                           | 11-12-1997             |
| WO 9902162                                      | A | 21-01-1999             | AU 744986 B2                            | 07-03-2002             |
|   |   |                        | AU 8234298 A                            | 08-02-1999             |
|   |   |                        | EP 1017394 A1                           | 12-07-2000             |
|   |   |                        | WO 9902162 A1                           | 21-01-1999             |
|   |   |                        | JP 2001509483 T                         | 24-07-2001             |
|   |   |                        | US 6303618 B1                           | 16-10-2001             |
| WO 9805335                                      | A | 12-02-1998             | US 5866702 A                            | 02-02-1999             |
|   |   |                        | AU 731778 B2                            | 05-04-2001             |
|   |   |                        | AU 3900097 A                            | 25-02-1998             |
|   |   |                        | BR 9710801 A                            | 27-11-2001             |
|   |   |                        | CN 1231611 A                            | 13-10-1999             |
|   |   |                        | EP 1021186 A1                           | 26-07-2000             |
|   |   |                        | HU 9902414 A2                           | 28-04-2001             |
|   |   |                        | JP 2000515550 T                         | 21-11-2000             |
|   |   |                        | NO 990466 A                             | 25-03-1999             |
|   |   |                        | NZ 334061 A                             | 25-08-2000             |
|   |   |                        | PL 331408 A1                            | 19-07-1999             |
|   |   |                        | TR 9900683 T2                           | 21-01-2002             |
|   |   |                        | WO 9805335 A1                           | 12-02-1998             |
|   |   |                        | US 2002032327 A1                        | 14-03-2002             |
|   |   |                        | US 2002035252 A1                        | 21-03-2002             |